

реф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.16 / С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. – СПб., 2000. – 32 с.

3. Куаме К. Внутривенное лазерное облучение крови в коррекции гемореологии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05 / Волгогр. гос. мед. акад. – Волгоград, 1998. – 24 с.

4. Оксид азота, гемоглобин и лазерное облучение / А.Н. Осипов, Г.Г. Борисенко, К.Д. Казаринов, Ю.А. Владимиров // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 48–52.

5. Guanylyl cyclases and signalling by cyclic GMP / Lucas K.A., Putari G.M., Kazerounian S. et al. // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52, № 3. – P. 375–413.

6. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // J.Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100, № 9. – P. 2153–2157.

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ

Ница Н.А., Новикова В.Ю.

*Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая
Медицинская Академия, Россия*

Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии протромботических изменений в системе гемостаза при инсулинзависимом сахарном диабете [1]. Все большее значение в возникновении и прогрессировании микроангиопатии в последнее время придается нарушению взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови, их активаторов и ингибиторов, тромбосан-простаглицлинового баланса, калликреин-кининовой системы, комплемента, а также тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза [4,6]. Однако роль дисфункции эндотелия и тромбоцитов в формировании этих изменений изучена недостаточно. В частности, до сих пор не установлено, являются ли дисфункция и повреждение эндотелия при сахарном диабете следствием [3,5] или патогенетическим фактором развития его осложнений [2]. Получение ответа на этот вопрос расширит представления о патогенезе микроангиопатии (МИАП) и позволит модифицировать подходы к её лечению. Цель данного исследования – комплексная оценка показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов, числа эндотелиоцитов периферической крови и фактора Виллебранда у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД).

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 48 детей с инсулинзависимым сахарным диабетом: группа 1 (n=14) - дети с впервые выявленным диабетом, группа 2 (n=22) - пациенты с длительностью заболевания до 5 лет, группа 3 (n=12) – пациенты, у которых диагностирована диабетическая микроангиопатия (диабетическая нефропатия у четверых сочетающаяся с диабетической ретинопатией). Группу контроля (группа 4) составили клинически здоровые дети (n=49). Взятие крови у каждого ребенка производилось однократно как часть диагностического обследования, с согласия пациента и его родителей: у детей 1 – 3 групп перед выпиской из стационара при достижении компенсации (n=38) или субкомпенсации (n=10) сахарного диабета по показателям суточной гликемии, гликозилированного гемоглобина, липопротеидов, холестерина и тестов на кетонурию. Внутрисосудистая активация тромбоцитов оценивалась путем подсчета различных форм тромбоцитов (дискоциты, дискоэхиноциты, сфероциты, сфероэхиноциты) и тромбоцитарных агрегатов методом фазово-контрастной микроскопии по А.С. Шитиковой. Количество циркулирующих эндотелиоцитов крови определяли по методу Hladovec J., et al. 1973, процентное содержание фактора Виллебранда – по максимальной скорости ристомин-индуцированной агглютинации по Evans. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартных методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, полученные в работе, характеризующие состояние тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза представлены в сводной таблице.

Для оценки состояния эндотелия использовались такие маркеры его повреждения, как количество циркулирующих эндотелиоцитов крови и фактор Виллебранда. Количество циркулирующих эндотелиоцитов крови больных инсулинзависимым сахарным диабетом было повышено по сравнению с клинически здоровыми детьми, не зависимо от длительности и степени тяжести заболевания. При сравнении содержания циркулирующих эндотелиоцитов между обследуемыми группами выявлено статистически значимое повышение уровня циркулирующих эндотелиоцитов крови (10,8, 14,2, 22,3 ед/мкл соответственно). Несмотря на компенсацию сахарного диабета, количество десквамированных эндотелиоцитов в кровотоке превышало данный показатель в группе с впервые выявленным сахарным диабетом (1 группа)

на 80%, а в группе ИЗСД без осложнений (2 группа) и с микроангиопатии (3 группа) более чем в 2 и 3 раза по сравнению с контролем.

Таблица

Количество циркулирующих эндотелиоцитов, активность фактора Виллебранда и показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ) у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом.

Показатели эндотелиальной дисфункции и ВАТ	1 группа впервые выявленный ИЗСД	2 группа ИЗСД без МИАП	3 группа ИЗСД, осложненный МИАП	4 группа группа контроль
	n=14	n=22	n=12	n=49
Количество циркулирующих эндотелиоцитов(ед/мкл)	10,8 ± 1,2*	14,2 ± 1,1*	22,3 ± 1,6*	6 ± 1
Активность фактора Виллебранда(%)	118,9 ± 1,8	140 ± 5*	182,5 ± 7,5*	105 ± 10
Сумма активных форм (ед/100кл)	21,5±0,8*	23±1,5*	31,5±0,3*	12,5±2
ДЭ(ед/100кл)	19±1*	18,8±2,2*	28±4*	10,2±4,5
Число тромбоцитов в агрегатах (ед/100кл)	8,3±1,3*	7,4±0,8	11,7±2,0*	4,3±2,0
Число малых агрегатов (ед/100кл)	3,8±0,6*	3,2±0,4*	5,0±0,6*	2,0±0,8
Число больших агрегатов(ед/100кл)	0,15±0,1	0,15±0,1	0,4±0,1*	0,15±0,1

Примечание: данные представлены в абсолютных значениях в виде $M \pm m$; * отмечены достоверные отличия от контрольных значений. Изменения показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Фактор Виллебранда - один из важнейших маркеров повреждения эндотелия, источниками продукции которого при диабете могут являться клетки, вовлеченные в иммунологические реакции, такие как эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты. Все они различным образом могут вовлекаться в процесс развития микроангиопатии. Уровень фактора Виллебранда превышал контрольные значения только у детей с длительным течением заболевания – на 30 %, и на фоне диабетической микроангиопатии – на 80 %. При развитии инсулинзависимого сахарного диабета с увеличением длительности заболевания

и, особенно при наличии микроангиопатии происходит увеличение содержания фактора Виллебранда, свидетельствующее о нарастании тромбогенного потенциала сосудистой стенки.

Внутрисосудистая активация тромбоцитов оценивалась микроскопически. Данный метод исследования дает больше информации о динамике процесса, чем инструментальные, и позволяет определить соотношение различных форм тромбоцитов, характер и число образующихся отростков, одновременно произвести количественную оценку имеющихся в исследуемом образце тромбоцитарных агрегатов размером от двух клеток. Именно показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов оказались более чувствительными, чем исследование агрегации *in vitro* и индекс агрегации по методу Wu и Hoak, так как при использовании данных методов возможно обнаружить тромбоцитарные агрегаты размером более 50 клеток. У всех детей с инсулинзависимым сахарным диабетом наблюдалась повышенная внутрисосудистая активация тромбоцитов. У больных трех обследуемых групп в кровотоке было обнаружено значительное увеличение суммы активных форм тромбоцитов. При этом до развития сосудистых осложнений данный показатель превышает норму на 70-80%, с развитием микроангиопатии сумма активных форм тромбоцитов увеличивается по сравнению с контролем на 180%. С увеличением в кровотоке активированных форм тромбоцитов, нарастает количество малых тромбоцитарных агрегатов. Данные изменения были выявлены начиная с дебюта сахарного диабета – в группе 1 сумма активированных тромбоцитов превышает показатель контрольной группы на 70%, в группе 2 – на 90%, в группе 3 – на 150%. Увеличение количества больших агрегатов было выявлено лишь в крови детей 3 группы (сахарный диабет, осложненный микроангиопатиями) на 160% по отношению к контролю, т.е. данный признак является высоко чувствительным и специфичным.

Таким образом, у детей больных инсулинзависимым сахарным диабетом различной длительности и тяжести заболевания на фоне его компенсации или субкомпенсации выявлены серьезные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Данные изменения присутствуют уже на момент постановки диагноза и нарастают при увеличении длительности заболевания, что указывает на повышение тромбогенного потенциала и повреждение сосудистой стенки, начиная с дебюта заболевания с последующим усугублением сосудистых изменений. Эндотелиальная дисфункция, отражением которой является повышение уровня фактора Виллебранда и количества десквамированных эндотелиоцитов крови, развивается раньше диабетической мик-

роангиопатии, и может быть использовано в качестве прогностического признака.

Литература

1. Волкова А.К., Недосугова Л.В., Рудько И.А. и др. Сахарный диабет.- 2000; №3: С.8–12
2. Галенюк В.А., Жук Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза диабетических ангиопатий.// Терапевтический архив.- 1998.- №10.- С.5-9.
3. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М., 1989.- С.236.
4. Неласва Л.А., Бышевский А.М., Трошина И.А. и др. Перекисное окисление липидов и гемостаз у больных инсулинозависимым сахарным диабетом.// Проблемы эндокринологии.- 1998.- 44,- №5, С.10–14;
5. Шестакова С.А., Степанян М.Л., Титова В.А. и др. Функциональная активность тромбоцитов в ранние сроки формирования ангиопатии у крыс с аллоксановым диабетом.// Пр. эндокрин. - 1996. - №4. - С.34-37
6. Robinson G.S. et al. Angiogenic factors in diabetic ocular disease: mechanisms of today, therapy for tomorrow.// Int. Ophthalmol. Clin., 1998, Spring.- 38 - N 2 -P 89-102.

ВЛИЯНИЕ КАВИНТОНА НА ТОНУС ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Новикова Н.П.¹, Крыжановский В.Л.²

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹, Беларусь

УО «Белорусский государственный медицинский университет»², Беларусь

Дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ) занимают второе место (после ИБС) в структуре первичной инвалидности в группе болезней системы кровообращения [2]. У больных с ДЭ нарушается равновесие между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и антиоксидантной обеспеченностью организма (АОО) в сторону усиления процессов ПОЛ и уменьшения АОО [4]. Токсические продукты ПОЛ повреждают клетки эндотелия и интимы сосудов, оказывают супрессивное влияние на выработку простагландинов и провоцируют спастические реакции. Перекиси липидов способствуют агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Все это усугубляет реологические и микроциркуляторные нарушения. Интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и белков приводит к изменению состава клеточных мембран, нарушению их проницаемости и дисбалансу